



Comparison of Mean Deviation With AGIS and CIGTS Scores in Association With Structural Parameters in Glaucomatous Eyes

中, 真衣子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2010-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4974

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004974>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	中 真衣子
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博い第 4974 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	平成 22 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Comparison of Mean Deviation With AGIS and CIGTS Scores in Association With Structural Parameters in Glaucomatous Eyes(緑内障眼における平均偏差、AGIS スコアおよび CIGTS スコアと形態的パラメータとの関連性の比較)

審 査 委 員

主 査	教 授	森 康子
	教 授	寺島 俊雄
	教 授	甲村 英二

(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Comparison of Mean Deviation With AGIS and CIGTS Scores in Association With Structural Parameters in Glaucomatous Eyes

緑内障眼における平均偏差、AGISスコアおよびCIGTSスコアと
形態的パラメータとの関連性の比較

神戸大学大学院医学系研究科医科学系専攻
眼科学

(指導教員：根木 昭 教授)

中 真衣子

【緒言】

緑内障は、進行性の網膜の神経節細胞の変性、網膜神経線維層 (retinal nerve fiber layer; RNFL) の菲薄化、視神経乳頭 (optic nerve head; ONH) の形態的变化および緑内障性の視野 (visual field; VF) 欠損という機能的変化を特徴とする視神経症である。ONH の形態的变化をとられるものとして、Optical coherence tomography (OCT)、scanning laser polarimetry、confocal scanning laser ophthalmoscopy (CSLO) の3つの画像機器が汎用される。OCT と scanning laser polarimetry はおもに網膜神経線維層厚 (RNFLT) を測定するものに対して、CSLO は ONH の3次元立体解析を行うものである。

最近のいくつかの研究では、緑内障眼において、先に述べた3つの画像機器により測定した形態的变化と自動視野計で測定した機能的変化 (視野変化) は曲線的相関関係にあることが報告されている。つまり、初期緑内障では形態的变化は機能的変化にあまり相関しないが、後期になると強い相関を示すようになる。一方で、初期緑内障でも直線的に相関するという報告もある。

緑内障に関する多くの報告で、形態的变化と機能的変化を比較する場合には、視野変化をあらわす指標としてmean deviation (MD) を用いてきた。自動視野計では、視野の各点における光感度の測定値と年齢別正常値との差をデシベル (dB) 単位で表し、MDとはその視野すべての点での数値の平均で、自動視野計の結果から自動的に算出され、その利便性から広く日常診療でも用いられている。しかし、近年では比較的新しい、緑内障性の視野変化をとらえる2つのスコアが登場した。Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS)スコアとCollaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS)スコアである。これらは緑内障性視野障害を長期的に調べた大規模

疫学研究の際に用いられたスコアであり、微細な視野変化をとらえるのに適している。しかしながら、これらのスコアの算出方法は非常に煩雑で、日常診療にはなかなか浸透しにくいのが現状である。本研究では緑内障でのRNFLTや視神経乳頭形状などの形態的パラメータとの関連性において、緑内障性視野障害の指標であるAGISスコアやCIGTSスコアはMDに勝るのかどうかを検討した。

【方法】

対象

2003年9月から2007年3月までに神戸大学医学部附属病院眼科を受診した緑内障患者127名（男性60名、女性67名）の213眼を対象とした。

すべての対象者には、視力、屈折、眼圧、隅角および眼底検査の眼科的一般検査をすべて行った。年齢70歳以下、矯正視力0.5以上、屈折値は-10.0から+3.0ジオプターまで、かつ隅角検査で開放隅角であることを確認された者のみが対象となった。網膜疾患がある者や緑内障以外の視神経症をもつ者は除外された。緑内障の診断は、緑内障性の視野欠損があり、かつ形態的緑内障性の変化として、視神経乳頭における垂直陥凹／乳頭比が僚眼に比べて0.2以上のもの、陥凹／乳頭比が0.6以上のもの、リムの狭小化、ノッチ、局所的な色調の蒼白化、RNFLTの欠損のいずれかを示すものとした。

さらにAnderson・Patellaの分類に従って、対象者の緑内障病期をMD値により初期（MD>-6dB）、中期（-12dB≤MD≤-6dB）、後期（MD<-12dB）の3段階に分類した。

視野障害の測定および指標

視野検査はHumphrey VF analyzer 2 750（中心30-2 SITA standard

program）を用いた。

AGISスコアとCIGTSスコアはそれぞれ0から20までのスコアで視野欠損の程度を示すものである。これらは過去に報告されたそれぞれの計算方法に従ってコンピュータで算出された。

AGISスコアは視野を鼻側エリアと残りの上部エリアと下部エリアの3つの部分にわけて、対象の視野と年齢別の正常視野との比較に基づくものである。CIGTSスコアは異常確率値に重点を置き、隣接する点を用いて視野欠損の程度を示すものである。

RNFLTの測定

視神経乳頭周囲のRNFLT の測定はStratus OCTのfast RNFL thickness programを用いた。統計学的比較には平均RNFLTを用いた。

視神経乳頭形状の測定

視神経乳頭形状の測定はHeidelberg Retina Tomograph（HRT）-1を用いた。

HRTパラメータのうち、リム面積が視野変化と最も強い相関示したので、さらなる統計学的検討にはリム面積をHRTパラメータとして採用した。

統計学的検討

形態的パラメータと視野の指標との回帰分析にはStat View 5.0を用いた。相関係数は R^2 で示した。

MD、AGISスコア、CIGTSスコアの3つの視野の指標のうち、いずれが形態的パラメータに最も相関するのかを検討するために、それぞれの相関係数の比較をMedCalcを用いて行い、 $P<0.05$ を有意とした。

【結果】

表1に対象者の背景を示す。平均年齢は 51.5 ± 11.7 歳で全体のMD値の平均値は -6.5 ± 5.43 dBであった。MD値によりわけた緑内障病期別でみると、初期 (n=112) -8.82 ± 1.87 dB、中期 (n=70) -8.82 ± 1.69 dB、後期 (n=31) -16.35 ± 3.37 dBであった。これら3つのグループ間で、年齢、屈折値に有意差はなかった。

表2に対象全体における3つの視野の指標 (MD、AGISスコア、CIGTSスコア) と、2つの形態的パラメータ (OCTで測定したRNFLT、HRTで測定したリム面積) の相関係数を示す。また図1にRNFLTとそれぞれの視野の指標の相関散布図を、図2にリム面積とそれぞれの視野の指標の相関散布図を示す。MDは3つの視野の指標のうち最も高い相関係数 ($R^2=0.298$) を示したが、3つの指標の相関係数間に有意差はなかった (表2)。

表3から5にはそれぞれ初期、中期、後期緑内障における視野の指標と形態的パラメータの相関係数を示す。また図3に病期別のRNFLTとそれぞれの視野の指標の相関散布図を、図4には病期別のリム面積とそれぞれの視野の指標の相関散布図を示す。初期および中期ではいずれの視野の指標と形態的パラメータとの間にも有意な相関関係はなかったが (表3, 4)、後期ではすべての視野の指標がRNFLTと強い相関を示した (表5)。3つの視野の指標の中でもMDはRNFLTと最も強い相関を示し (表5 $R^2=0.677$)、リム面積とはCIGTSスコアのみが後期で有意な相関を示した。

【考察】

視野の指標としてMDの他にAGISスコア、CIGTSスコアを用いて緑内障眼

の形態的変化と機能的変化を検討した研究は、現在のところ1つのみである。その報告では形態的変化はStratus OCTとGDx-VCCで測定され、結果としてMDはOCTで測定したRNFLTと最も高い相関係数を示したが (MD: $R^2=0.682$ 、AGISスコア; $R^2=0.523$ 、CIGTSスコア; $R^2=0.556$)、3つの視野の指標間では有意差がなかった。これらの結果は我々の今回の報告と一致しており、AGISスコアやCIGTSスコアの算出方法が極めて煩雑であることを考慮にいれると、MDは日常診療においては最も有用な指標であると考えた。

研究的立場からみると、緑内障の進行を把握するためのより感度や信頼性の高い指標が必要とされる。しかし、1つの視野の指標に絞って前向きにみた研究はない。AGISは4単位、CIGTSは3単位のスコアの増加で緑内障性視野障害の進行ありとみなすとしている。CIGTSではベースラインでのスコアが高いほどさらなる視野障害の進行の危険性が高いといわれ、一方でAGISではベースラインでのスコアが低いほど視野障害の進行の危険性が高いと報告されている。先に述べたように、今回の研究での病期別の検討では、形態的パラメータと視野の指標の関連性において有意な相関を示したのは後期緑内障のみである。我々の研究は前向き研究ではないが、AGISスコアやCIGTSスコアは特に初期緑内障において、緑内障性視野障害の進行をとらえるには感度が低い可能性がある。緑内障の病期別で異なった視野障害の指標が必要であるかもしれない。

結論として、3つの視野の指標 (MD、AGISスコア、CIGTSスコア) と、2つの形態的パラメータ (RNFLT、リム面積) のそれぞれの相関を検討したところ、病期別では初期および中期緑内障では有意な相関はなかったが、後期緑内障では強い相関を示した。また対象全体ではいずれの視野の指標も緑内障眼の形態的変化を反映しているが、いずれも同等であった。以上のことより、MDはその簡便性を考えると、日常診療における緑内障性視野障害の把握

に最も有用であるといえるであろう。

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第2090号	氏 名	中 真衣子
論文題目 Title of Dissertation	Comparison of Mean Deviation With AGIS and CIGTS Scores in Association With Structural Parameters in Glaucomatous Eyes 緑内障における平均偏差、AGISスコアおよびCIGTSスコアと 形態的パラメータとの関連性の比較		
審査委員 Examiner	主 査 森 康子 Chief Examiner 副 査 寺 島 俊 雄 Vice-examiner 副 査 甲 村 美 子 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

学位論文の内容の要旨

緑内障は、進行性の網膜の神経節細胞の変性、網膜神経線維層（retinal nerve fiber layer: RNFL）の菲薄化、視神経乳頭（optic nerve head: ONH）の形態的变化および緑内障性の視野（visual field: VF）欠損という機能的変化を特徴とする視神経症である。ONHの形態的变化をとられるものとして、Optical coherence tomography（OCT）、scanning laser polarimetry、confocal scanning laser ophthalmoscopy（CSLO）の3つの画像機器が汎用される。OCTとscanning laser polarimetryはおもに網膜神経線維層厚（RNFLT）を測定するものに対して、CSLOはONHの3次元立体解析を行うものである。

最近のいくつかの研究では、緑内障眼において、先に述べた3つの画像機器により測定した形態的变化と自動視野計で測定した機能的変化（視野変化）は曲線の相関関係にあることが報告されている。つまり、初期緑内障では形態的变化は機能的変化にあまり関連しないが、後期になると強い相関を示すようになる。一方で、初期緑内障でも直線的に相関するという報告もある。緑内障に関する多くの報告で、形態的变化と機能的変化を比較する場合には、視野変化をあらわす指標としてmean deviation（MD）を用いてきた。自動視野計では、視野の各点における光感度の測定値と年齢別正常値との差をデシベル（dB）単位で表し、MDとはその視野すべての点での数値の平均で、自動視野計の結果から自動的に算出され、その利便性から広く日常診療でも用いられている。しかし、近年では比較的新しい、緑内障性の視野変化をとらえる2つのスコアが登場した。Advanced Glaucoma Intervention Study（AGIS）スコアとCollaborative Initial Glaucoma Treatment Study（CIGTS）スコアである。これらは緑内障性視野障害を長期的に調べた大規模疫学研究の際に用いられたスコアであり、微細な視野変化をとらえるのに適している。しかしながら、これらのスコアの算出方法は非常に煩雑で、日常診療にはなかなか浸透しにくいのが現状である。本研究では緑内障眼でのRNFLTや視神経乳頭形状などの形態的パラメータとの関連性において、緑内障性視野障害の指標であるAGISスコアやCIGTSスコアはMDに勝るのかどうかを検討した。

2003年9月から2007年3月までに神戸大学医学部附属病院眼科を受診した緑内障患者127名（男性60名、女性67名）の213眼を対象とした。

すべての対象者には、視力、屈折、眼圧、隅角および眼底検査の眼科的一般検査をすべて行った。年齢70歳以下、矯正視力0.5以上、屈折値は-10.0から+3.0ジオプターまで、かつ隅角検査で開放隅角であることを確認された者のみが対象となった。網膜疾患がある者や緑内障以外の視神経症をもつ者は除外された。緑内障の診断は、緑内障性の視野欠損があり、かつ形態的緑内障性の変化として、視神経乳頭における垂直陥凹／乳頭比が僚眼に比べて0.2以上のもの、陥凹／乳頭比が0.6以上のもの、リムの狭小化、ノッチ、局所的な色調の蒼白化、RNFLの欠損のいずれかを示すものとした。

さらにAnderson-Patellaの分類に従って、対象者の緑内障病期をMD値により初期

(MD>-6dB)、中期 (-12dB≤MD≤-6dB)、後期 (MD<-12dB) の3段階に分類した。

視野検査はHumphrey VF analyzer 2 750 (中心30-2 SITA standard program) を用いた。AGISスコアとCIGTSスコアはそれぞれ0から20までのスコアで視野欠損の程度を示すものである。これらは過去に報告されたそれぞれの計算方法に従ってコンピュータで算出された。

AGISスコアは視野を鼻側エリアと残りの上部エリアと下部エリアの3つの部分にわけて、対象の視野と年齢別の正常視野との比較に基づくものである。CIGTSスコアは異常確率値に重点を置き、隣接する点を用いて視野欠損の程度を示すものである。

視神経乳頭周囲のRNFLT の測定はStratus OCTのfast RNFL thickness programを用いた。統計学的比較には平均RNFLTを用いた。

視神経乳頭形状の測定はHeidelberg Retina Tomograph (HRT) -1を用いた。HRTパラメータのうち、リム面積が視野変化と最も強い相関示したので、さらなる統計学的検討にはリム面積をHRTパラメータとして採用した。

統計学的検討は形態的パラメータと視野の指標との回帰分析にはStat View 5.0を用いた。相関係数は R^2 で示した。

MD、AGISスコア、CIGTSスコアの3つの視野の指標のうち、いずれが形態的パラメータに最も相関するのかを検討するために、それぞれの相関係数の比較をMedCalcを用いて行い、 $P<0.05$ を有意とした。

表1に対象者の背景を示す。平均年齢は 51.5 ± 11.7 歳で全体のMD値の平均値は-6.5±5.43 dBであった。MD値によりわけた緑内障病期別でみると、初期 (n=112) -8.82±1.87 dB、中期 (n=70) -8.82±1.69dB、後期 (n=31) -16.35±3.37 dBであった。これら3つのグループ間で、年齢、屈折値に有意差はなかった。

表2に対象全体における3つの視野の指標 (MD、AGISスコア、CIGTSスコア) と、2つの形態的パラメータ (OCTで測定したRNFLT、HRTで測定したリム面積) の相関係数を示す。また図1にRNFLTとそれぞれの視野の指標の相関散布図を、図2にリム面積とそれぞれの視野の指標の相関散布図を示す。MDは3つの視野の指標のうち最も高い相関係数 ($R^2=0.298$) を示したが、3つの指標の相関係数間に有意差はなかった (表2)。

表3から5にはそれぞれ初期、中期、後期緑内障における視野の指標と形態的パラメータの相関係数を示す。また図3に病期別のRNFLTとそれぞれの視野の指標の相関散布図を、図4には病期別のリム面積とそれぞれの視野の指標の相関散布図を示す。初期および中期ではいずれの視野の指標と形態的パラメータとの間にも有意な相関関係はなかったが (表3、4)、後期ではすべての視野の指標がRNFLTと強い相関を示した (表5)。3つの視野の指標の中でもMDはRNFLTと最も強い相関を示し (表5 $R^2=0.677$)、リム面積とはCIGTSスコアのみが後期で有意な相関を示した。

視野の指標としてMDの他にAGISスコア、CIGTSスコアを用いて緑内障の形態的変化と機能的変化を検討した研究は、現在のところ1つのみである。その報告では形態的変化は

Stratus OCTとGDx-VCCで測定され、結果としてMDは OCTで測定したRNFLTと最も高い相関係数を示したが (MD; $R^2=0.682$ 、AGISスコア; $R^2=0.523$ 、CIGTSスコア; $R^2=0.556$)、3つの視野の指標間では有意差がなかった。これらの結果は我々の今回の報告と一致しており、AGISスコアやCIGTSスコアの算出方法が極めて煩雑であることを考慮にいと、MDは日常診療においては最も有用な指標であると考えた。

研究的立場からみると、緑内障の進行を把握するためのより感度や信頼性の高い指標が必要とされる。しかし、1つの視野の指標に絞って前向きにみた研究はない。AGISは4単位、CIGTSは3単位のスコアの増加で緑内障性視野障害の進行ありとみなすとしている。CIGTSではベースラインでのスコアが高いほどさらなる視野障害の進行の危険性が高いといわれ、一方でAGISではベースラインでのスコアが低いほど視野障害の進行の危険性が高いと報告されている。先に述べたように、今回の研究での病期別の検討では、形態的パラメータと視野の指標の関連性において有意な相関を示したのは後期緑内障のみである。我々の研究は前向き研究ではないが、AGISスコアやCIGTSスコアは特に初期緑内障において、緑内障性視野障害の進行をとらえるには感度が低い可能性がある。緑内障の病期別で異なった視野障害の指標が必要であるかもしれない。

結論として、3つの視野の指標 (MD、AGISスコア、CIGTSスコア) と、2つの形態的パラメータ (RNFLT、リム面積) のそれぞれの相関を検討したところ、病期別では初期および中期緑内障では有意な相関はなかったが、後期緑内障では強い相関を示した。また対象全体ではいずれの視野の指標も緑内障の形態的変化を反映しているが、いずれも同等であった。本研究結果より、MDはその簡便性を考えると、日常診療における緑内障性視野障害の把握に最も有用であるといえる。

よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。